

MENINGITES BACTERIENNES AIGUËS : INTERET DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE ET D'ALERTE AUX EPIDEMIES AU BURKINA FASO

Acute bacterial meningitis: Interest of molecular biology in the epidemiological surveillance and epidemics alert in Burkina Faso

Ouédraogo SM¹, Kyelem CG¹, Sawadogo A², Yaméogo TM¹, Poda GEA², Toé RVN¹, Millogo A³, Ouédraogo M⁴, Nacro A⁵, Drabo YJ⁶

1: Service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou (CHU SS), Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 2 : Service des maladies infectieuses du CHU SS, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 3 : Service de neurologie du CHU SS, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso ; 4 : Service de pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU YO), Ouagadougou, Burkina Faso ; 5 : Service de pédiatrie du CHU SS, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

6 : Service de médecine interne du CHU YO, Ouagadougou, Burkina Faso.

Correspondance : Dr Ouédraogo S Macaire, Maître assistant en médecine interne, 01 BP 2175 Ouagadougou 01 Burkina Faso. Téléphone : +226 70 22 34 24/ +226 78 02 10 00 email : macco72@yahoo.fr , Chef de service de Médecine Interne Bobo-Dioulasso- BF

RESUME

Au Burkina Faso la surveillance des épidémies de méningites aiguës est de réalisation difficile par la bactériologie de routine. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) qui nous affranchi de certaines contraintes devrait permettre une meilleure documentation des épidémies de méningites bactériennes aiguës [7]. Il s'est agi d'une étude transversale à visée descriptive. Elle a duré une année. Le recrutement des cas était exhaustif, et l'échantillon était représentatif de la population à risque. Parmi les cas de suspicion de MBA, 87 cas ont été confirmés par les méthodes de diagnostics biologiques toutes confondues. Parmi ces 87 cas confirmés, 82,7% étaient positifs à la PCR. La culture a été réalisée chez 82 cas, 54,5% des cas étaient positifs. Une différence statistique était observée. Le sex-ratio était de 1,4 :1, l'âge moyen des patients était de 11± 4,6 ans [0-59], 26,4% des cas étaient observés chez les moins d'un an. Les méningites à méningocoques occupaient le premier rang avec un taux de 46%. Le pic de fréquence était observé à la S13-2003 soit 15,3%. Les semaines pré et per épidémiques (S11-S13) la PCR avait le plus fort taux de confirmation pour *Neisseria meningitidis*, soit 78, 8%. Le sérotype W135, était le plus représenté soit 91%.

La PCR serait de ce fait un excellent outil d'alerte aux épidémies de méningites aiguës.

Mots clés : MBA, surveillance épidémiologique, PCR, Burkina Faso

SUMMARY

In Burkina Faso, monitoring of acute meningitis epidemics is difficult to be implemented by routine bacteriology. The Polymerase Chain Reaction (PCR) that freed us from some constraints should allow better documentation of acute bacterial meningitis epidemics [7].

It was about a transverse study with descriptive aim along one year. The recruitment of cases was exhaustive and sample was representative of population at risk.

Among the suspected ABM, 87 cases were confirmed by all biological diagnosis methods. Among these 87 confirmed cases, 82.7% were PCR positive. The culture was performed in 82 cases and 54.5% were positive. A statistical difference was observed. The sex ratio was 1.4:1, the average age of patients was 11± 4, 6 years [0-59], 26.4% of cases were observed on less than one year. Meningococcal meningitis ranked first with a rate of 46%. The peak incidence was observed during week 13-2003 or 15, 3%. The weeks pre and per epidemic (week 11-week 13) PCR had the highest rate of confirmation for *Neisseria meningitidis* 78, 8%. The W135 was the most represented or 91%.

PCR is thus an excellent alert tool for acute meningitis epidemics.

Key words: ABM, epidemiological surveillance, PCR, Burkina Faso

INTRODUCTION

Au Burkina Faso, à l'instar de la plus part des pays subsahariens, l'isolement des germes par la culture qui reste l'examen de référence, a été souvent confronté à des résultats faussement négatifs soit du fait du retard d'acheminement des résultats, soit en raison des poly-médications antérieures par des antibiotiques [1]. Ce qui rend difficile une bio-surveillance efficiente de la dynamique de distribution des agents étiologiques des méningites bactériennes aiguës (MBA).

A travers un transfert de technologie Nord-Sud, la réaction de polymérisation en chaîne

(PCR) a été expérimentée pour la surveillance épidémiologique, et biomoléculaire de 2002 à 2003 par des auteurs tels que Chanteau, Parent du Châtelet, et Taha [4, 13,16].

C'est ainsi que l'objectif de ce travail est d'apprécier l'intérêt de la biologie moléculaire dans la détection précoce des épidémies de Méningites Bactériennes Aigües, dans le but d'une immunisation adaptée des populations.

MATERIELS ET METHODES

Il s'est agi d'une étude transversale à visée descriptive, effectuée dans les services de Médecine Interne et de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou (CHU

SS) de Bobo-Dioulasso (BF). Elle s'est déroulée sur un an de juillet 2002 à juin 2003 et a permis la surveillance épidémiologique de la méningite.

La population d'étude était constituée de tout cas suspect de MBA, résident dans la région des Hauts-Bassins et ayant consulté au CHU SS ou les centres périphériques de santé. La définition du cas suspect respectait l'algorithme de l'OMS.

Cette étude multicentrique, regroupait le laboratoire médical du CHU SS, celui du Centre Muraz, l'Institut Pasteur de Paris et le Pharo de Marseille pour l'assurance qualité.

Après l'obtention du consentement éclairé du patient, les cas suspects ont bénéficié d'un interrogatoire et un examen clinique complet, une ponction lombaire était faite en l'absence de contre indication et le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) était recueilli dans deux tubes. Les non inclusions concernaient les patients qui présentaient une contre indication à la ponction lombaire (hypertension intra crânien avec œdème papillaire). Trois fiches de collecte de données étaient administrées aux patients par les agents de santé. Les informations recueillies étaient relatives aux données sociodémographiques, cliniques, bactériologiques et de biologie moléculaire. Les aspects éthiques et réglementaires ont été assurés. Les données ont été analysées à partir de *Epidata v3.1*. Le seuil de signification retenu était de 5%.

RESULTATS

Données générales : Au terme de l'étude, 272 cas suspects de MBA ont été inclus dans l'étude. Quatre-vingt et sept cas ont été confirmés par les différentes méthodes de diagnostiques (PCR, culture et/ou RAS) soit un taux de 31,9%. Le Sex-ratio était de 1,4. L'âge moyen était de $11 \pm 4,6$ ans avec des extrêmes de [0 - 59]. La tranche d'âge la plus touchée était celle des moins de un an soit 26,4% des cas. Plus de 75% des cas de MBA étaient observés chez les patients de moins de 15 ans.

MBA confirmées par la culture et la PCR : Parmi les 87 cas confirmés par les différentes méthodes d'identification (RAS, PCR et culture), 72 étaient positifs à la PCR, soit un taux de 82,7%. Tous les cas probables identifiés par la RAS ont été confirmés par la PCR en dehors des 9 prélèvements non acheminés au laboratoire de biologie moléculaire. Sur les 87 cas confirmés, cinq prélèvements ne sont pas parvenus au laboratoire de bactériologie. Ainsi sur les 82 prélèvements acheminés au laboratoire de bactériologie, 50 cas se sont révélés positifs à la culture soit un taux de 54,5%. La différence entre les proportions de MBA confirmées par les 2 techniques (PCR et culture) différait de façon significative ($p=0,001$). La PCR étant

concordante avec la culture, mais avec un taux de confirmation plus élevé. Nous nous intéresserons ainsi, aux 72 cas confirmés par la PCR.

Distribution des cas confirmés : La figure 1 illustre la distribution hebdomadaire des cas de MBA

Étiologique : Les méningites à méningocoques occupaient le premier rang avec un taux de 45,8%.

Le tableau I illustre la fréquence des agents étiologiques confirmés par la PCR

Dynamique de distribution hebdomadaire des agents étiologiques : Le pic de fréquence était observé à la semaine S13-2003 où 11 cas ont été confirmés, soit 15,3% (11/72). Aucune donnée n'était disponible concernant les semaines S18 à S26.

La bio surveillance par la biologie moléculaire révélait une recrudescence progressive des cas de méningite à *Neisseria meningitidis* (*Nm*) à partir de la semaine S5-2003 pour atteindre son pic à la semaine S13-2003.

La figure 2 illustre la distribution hebdomadaire des agents étiologiques des MBA

Dynamique de distribution hebdomadaire des différents sérogroupes de *Nm* : *Neisseria meningitidis* séro groupe W135 à sévi sous le mode endémo-épidémique. Il était le plus représenté des différents sérogroupes, 30 cas soit 91% (30/33) des cas de *Nm*, avec une forte recrudescence des cas entre S4-2003 et S15-2003 (69,7%). Il n'a pas été constaté un pic épidémique avec les autres sérogroupes par la bio surveillance moléculaire.

La figure 3 illustre la dynamique de répartition hebdomadaire des différents sérogroupes de *Nm*

Létalité : Parmi les 72 cas de MBA confirmés par les différentes techniques, 22 cas de décès ont été constatés soit 30,5%. Le pneumocoque a été le germe le plus pourvoyeur de décès avec 15 cas soit un taux de 68,2% (15/22). Quatre cas de décès étaient attribuables au *Nm*W135.

Les plus fortes létalités étaient observées chez les sujets de plus de 30 ans et les moins d'un an. En effet cette létalité était de 80% chez les sujets de plus de 30 ans et de 100% chez les plus de 40 ans. Elle était de 26,3% dans la tranche d'âge des moins d'un an.

DISCUSSION

Limite de l'étude : Une étude de cohorte prospective allait nous permettre de mieux appréhender l'intérêt de la surveillance bio moléculaire à l'alerte aux épidémies de MBA par rapport à la culture. Mais pour des raisons éthiques et, du fait du potentiel léthal des MBA, une riposte vaccinale était envisagée à partir des résultats de la PCR quand le seuil d'alerte

à l'épidémie était atteint. Les résultats de la culture arrivaient tardivement et l'autolyse de certains germes du fait de la mauvaise conservation des prélèvements ne permettait pas de réaliser une bio-surveillance efficace par la culture.

Nous avons souhaité autant que faire ce peu être exhaustif dans notre recrutement, mais il est évident que bon nombre de cas graves ne sont pas parvenus aux centres de santé, cela pourrait constituer un biais de sélection et entacher les résultats de notre surveillance.

Données générales : La fréquence des MBA ne fait pas l'unanimité de tous. Le taux de 31,9% retrouvé dans notre étude de surveillance est bien situé dans l'intervalle de fréquence de MBA au Burkina Faso qui varie entre 20,6% et 46,9% rapporté par Sanou [14] au cours de deux études de prévalence sur les MBA au Burkina Faso. Elle est supérieure au taux de Campagne [3].

Au cours de deux études menées par Chanteau au Niger en 2005 [4], elle rapportait des taux de confirmation des MBA par la biologie moléculaire de 45,5% puis 42%. Notre taux de confirmation de 82,7% de MBA par la PCR qui est nettement supérieur aux résultats de cet auteur, semble trouver son explication à la définition du cas suspect de MBA, en effet leur définition de cas suspects semble plus sensible que la notre.

La prédominance masculine des cas de MBA est un constat fait par un bon nombre d'auteurs tels que Campagne au Niger, Sanou au Burkina Faso [3,14], et par certains organismes à travers leurs travaux [8]. Aucune prédisposition génétique ne semble à ce jour expliquer ce constat.

MBA confirmées par la culture et la PCR :

Au cours de notre étude, nous avons observé un taux de confirmation par la PCR de 82,7%, contre 54,5% pour la culture ($p=0,001$). Les difficultés d'utiliser la culture de routine comme outil de surveillance bactériologique et d'alerte à l'épidémie sont partagées par certains auteurs tels qu'Aguilera [1] au cours d'une étude réalisée dans cinq districts au Burkina Faso et au Togo et Chanteau au Niger [4]. Cette faible détection des cas de MBA par la culture au cours de notre étude, serait certainement due à des causes multifactorielles entre autres :

- Le retard à l'acheminement des prélèvements au laboratoire avec risque d'autolyse des agents bactériens
 - Le non respect des conditions de conservation des prélèvements
 - L'indisponibilité de certains milieux de culture spécifiques
 - L'auto antibiothérapie préalable abusive.
- La PCR est une technique qui nous affranchi des contraintes sus citées et se révèle être un excellent outil de veille biologique.

Fréquence des agents étiologiques identifiés par la PCR :

La fréquence des agents étiologiques de MBA à savoir *Neisseria meningitidis* (45,8%) *Streptococcus pneumoniae* (34,7%) et *Haemophilus influenzae* (19,5%), semble ne pas être partagée par certains auteurs tels que Mbelesso en Centrafrique [11] et Djadou au Togo [5] qui trouvaient plutôt dans leur série une prédominance du *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*). Campagne au Niger [3] trouvaient que ces trois agents étaient responsables de 80% des MBA, avec une fréquence élevée des MBA à méningocoque en période épidémique et à pneumocoque en période inter épidémique. Cette prédominance de *Neisseria meningitidis* dans notre étude s'expliquerait par le fait qu'elle s'est déroulée en période per épidémique et épidémique pendant laquelle prédomine ce germe.

Dynamique de distribution hebdomadaire

Dynamique de distribution hebdomadaire des cas de MBA

Avant le pic épidémique à la S13-2003 du à du *Neisseria meningitidis* (15,3%), la surveillance par la biologie moléculaire révélait une ascension progressive des cas de MBA de la S50-2002 à S10-2003. Nos résultats sont partagés par plusieurs auteurs tels que Mbelesso en Centrafrique [11], Djadou à Dapaong au Togo [5] et Campagne à Niamey au Niger [3] qui en ont fait le même constat. Cette flambée des cas de MBA pendant les mois de février à avril, tire son explication du contexte climatique qui prévaut à cette période. En effet, cette période correspond à la saison sèche, très poussiéreuse favorisant la fragilisation des muqueuses de la sphère oto rhino laryngologique (ORL) et respiratoires qui sont des réservoirs de portage de pathogènes (*Nm*, *Sp*, *Hi*). Cette fragilisation des muqueuses ORL et respiratoires peut favoriser des infections à répétition et, constituer ainsi des foyers d'essaimage au niveau des méninges [7, 8, 13, 16].

Dynamique de distribution hebdomadaire des agents étiologique de MBA : Neisseria meningitidis (Nm) avait une distribution endémo-épidémique avec un pic à S13-03. Campagne au Niger [3] au cours de leur étude de surveillance tiraient les mêmes observations. En effet, *Nm* est le germe responsable des épidémies de méningite dans la ceinture africaine de la méningite [6, 10, 11, 12]. *Streptococcus pneumoniae (Sp)* était observée de la semaine S47-02 à la semaine S15-03 (décembre à avril) et *Haemophilus influenzae (Hi)* avait une distribution endémique annuelle, cet agent étiologique était exclusivement identifié au cours des cas de MBA infantiles. Ces résultats sont partagés par Campagne au Niger [3] et Bissagnene à Abidjan [2].

Dynamique de distribution hebdomadaire des différents sérogroupes de Nm : NmW135 identifié tout au long de la période d'étude occupait le premier rang avec 91% des cas de MBA à *Nm*, dont 69,7% des cas observés entre S4-03 et S15-03. Nos résultats se rapprochent de ceux de Sanou [14] à Ouagadougou au Burkina Faso qui trouvaient une prédominance des méningites à *NmW135* avec un pic à la semaine S14 au cours de cette même année. Cette sélection de séro groupe *W135* constatée depuis la semaine S4 et dont la dynamique de distribution hebdomadaire évoluait de façon croissante était un signe d'alerte, annonciateur d'une éventuelle épidémie due à ce séro groupe qui n'était pas connu épidémiogène de par le passé. Un changement de faciès épidémiologique des sérogroupes de *Nm* a été constaté depuis 1982 et était partagé par Picard au Mali [17] qui constatait l'émergence du séro groupe C dans les épidémies de méningite cérébro-spinale (MCS) de 1988 à 1993, avec une réémergence du séro groupe A au cours de l'épidémie de 1994. Les travaux de Parent du Châtelet [13] en 2001 au cours d'une enquête de terrain au Burkina Faso et au Niger révélaient déjà l'implication du séro groupe *W135* en proportion équivalente à celle du séro groupe A de *Nm* en situation épidémique. Ce changement du faciès épidémiologique, avec l'émergence du séro groupe *W135* en 2002-2003, suggère plusieurs hypothèses :

- o La période de notre étude a coïncidé avec le retour des pèlerins de la Mecque, ou il a sévit une épidémie de méningite à séro groupe *W135*.
- o La sélection de souches du fait de la pression d'immunisation contre les autres sérogroupes (polysaccharidique A/C). Hypothèse non partagée les travaux de Parent du Châtelet et de Taha du fait de la quasi identité des souches des sérogroupes *W135*, A et C [13; 16] de formule 2a : P1-2, 5, appartenant au complexe clonal ET-37. Cependant Sanou [14],

à Ouagadougou n'écarte pas totalement cette hypothèse.

Létalité : La létalité était de 30,5%, le pneumocoque était le plus pourvoyeur de décès (68,2%). La tranche d'âge des plus de 30 ans et celle de moins d'un an ont payé la plus lourde tribu. Ce constat est partagé par des auteurs tels que Sanou au Burkina Faso [14], Campagne au Niger [3] et Bissagnene en Côte d'Ivoire [2].

CONCLUSION

La PCR a été une méthode efficace et fiable de surveillance et d'alerte à l'épidémie. L'endémo sporadicité est caractérisée par une grande variabilité des agents étiologiques, les poussées épidémiques étant dues à l'émergence du séro groupe *W135* de la souche de *Nm* de formule 2a : P1-2, 5, appartenant au complexe clonal ET-37. Ces résultats suggèrent tout l'intérêt d'une surveillance biologique renforcée des sérogroupes de *Nm* par la PCR, qui reste une méthode diagnostique de grande fiabilité. Elle pourrait constituer un outil de veille et d'alerte aux épidémies de MCS dans les pays de la ceinture méningitique. Ceci permettra une détection précoce des épidémies et par conséquent d'adapter des stratégies de prévention à travers l'organisation de ripostes vaccinales ciblées.

REFERENCES

1. Aguilera JF, Yaro S, Adjogblé KL, Traoré Y, Ouédraogo M, Lafourcade B et al. Épidémiologie des méningites bactériennes aiguës à pneumocoques au Burkina Faso et au Togo, 2002-2004. <http://www.pathxo.fr/pages/16fev2005/aguilera.htm>.
2. Bissagnene E, Anzouan JB, Kakou A, Andoh J, Edoh V, Timite M et al. Méningite à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant à Abidjan: Epidémiologie, pronostic et implications vaccinales. *Méd Afr Noire* 1996 ; 43 :10-6.
3. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidémiologie de la méningite bactérienne, Niamey (Niger), 1981-1996. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77: 499-508.
4. Chanteau S, Sidikou F, Djibo S, Moussa A, Mindadou H, Boisier P : Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. *Trans R Soc Trop Med* 2006; 100:677-80.
5. Djadou K, Madjikorai M, Gbati T, Bamazi P. Epidémie de méningite cérébro-spinale à Dapaong (Togo) de décembre 1996 à avril 1997 : cas du service de pédiatrie. *Méd. Afr Noire* 1999 ; 46: 554-560.
6. Fabrice Bruneel, Michel Wolff : Méningites aiguës EMC 2000 17-160-C-10.

7. Faye-Ketté H, Doukou ES, Boni C, Akoua-Koffi C, Diallo-Touré K, Kacou-N'Douba A, et al. Agents des méningites purulentes communautaires de l'enfant : tendance épidémiologique à Abidjan, Côte d'Ivoire, de 1995 à l'an 2000. Santé publique 2000 ; 34 :45-51.

8. Réseau de la méningite épidémique. Méningite épidémique: bilan de la saison 2003-2004 Rapport de la première réunion Ouagadougou, Burkina Faso, 28-29 septembre 2004 WHO/CDS/CSR/ARO/.

9. Techniques de Laboratoire pour le Diagnostic des Méningites à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* OMS. Département Maladies Transmissibles, Surveillance et Action. WHO/CDS/CSR/EDC/99.7. <http://www.who.int/emc>.

10. Lapeyssonnie L. La méningite cérébrospinale en Afrique. Bull WHO 1963; 28 suppl: S100.

11. Mbelesso P, Tatangba-Bakozo A, Fikouma V. Les méningites bactériennes de l'adulte en milieu hospitalier centrafricain. Santé publique 2005 ; 23 :56-9.

12. Tunkel AR, Wispeley B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. Ann Intern Med 1990; 112: 610-5

13. Parent du Châtelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis 2005 ; 40: 17-25.

14. Sanou I, Ouedraogo-Traoré R, Ki Zerbo GA, Bicaba I, Kam L, Sangaré L et al. Méningites à méningocoque du sérotype W135: Etude de 148 cas observés en 2002 et en 2003 au CHU-YO de Ouagadougou, Burkina Faso Med Trop 2006; 66 : 137-42

15. Schrag SJ, Beall B, Dowel SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13: 588-601.

16. Taha A. et al. Actualités des infections à *Neisseria meningitidis*. AAEIP 2002 ;170 :21-7.

17. Picard B. Épidémiologie moléculaire des grandes endémies bactériennes dans l'Afrique sub-saharienne : Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical Journée SPE du 13 octobre 1999 à l'Institut Pasteur à Paris.

germes identifiés (LCR)	nombre	fréquence (%)
<i>nesseria meningitidis</i> (Nm)	33	45,8
<i>streptococcus pneumoniae</i> (Sp)	25	34,7
<i>haemophilus influenzae</i> (Hi)	14	19,5
total	72	100

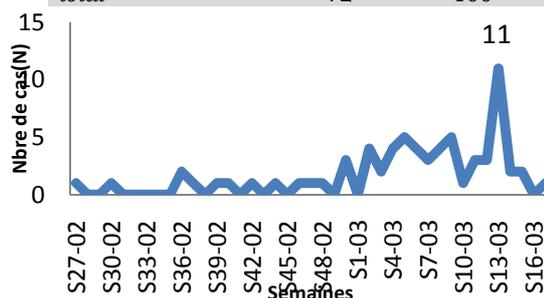


Figure1: distribution hebdomadaire des cas de MBA confirmés par la PCR

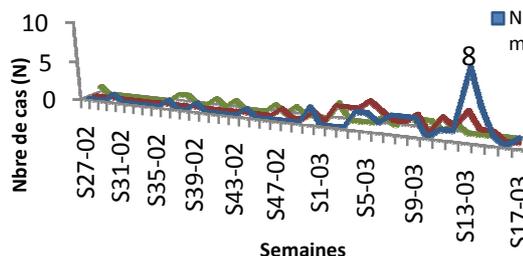


Figure2: répartition hebdomadaire des agents étiologiques identifiés par la PCR

Tableau I : Distribution des agents étiologiques confirmés par la PCR (n=72)

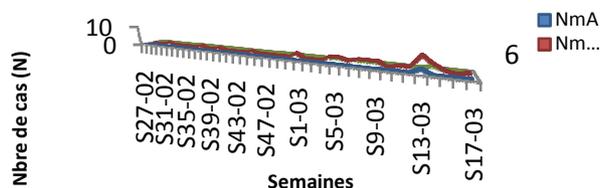


Figure3 : répartition hebdomadaire des sérogroupes de Nm identifiés par la PCR

Les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêt.